



## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number : 05-097883  
 (43) Date of publication of application : 20.04.1993

(51) Int. Cl. C07F 9/572  
 A61K 31/675  
 A61K 31/675

(21) Application number : 03-261612 (71) Applicant : OTSUKA PHARMACEUT FACTORY INC

(22) Date of filing : 09.10.1991 (72) Inventor : MIYATA KAZUYOSHI  
 TSUDA YOSHIHIKO  
 TSUTSUMI KAZUHIKO  
 INOUE YASUHIDE  
 NANAMI CHIEKO

### (54) INDOLE DERIVATIVE

#### (57) Abstract:

PURPOSE: To obtain the subject new compound useful as a therapeutic agent for hyperlipemia, diabetes, etc.



CONSTITUTION: A compound expressed by formula I [R1 is H, lower alkyl, lower alkoxy or halogen; R2 is H, lower alkyl, cycloalkyl or (halogen-substituted) phenyl; R3 and R4 are H or lower alkyl; R5 is H or phenyl-lower alkyl], e.g. 2-(4-diethoxyphosphorylmethylphenyl)-3-phenylindole. The compound expressed by formula I is obtained by reacting a benzyl halide derivative expressed by formula II (X is halogen) with a trialkyl phosphite expressed by the formula P (OR3a)3 (R3a is lower alkyl) at 130-180° C, preferably in the absence of a solvent to provide a product. The resultant product and a phenylhydrazine derivative expressed by formula III are heat-treated in an inert solvent such as acetic acid.

### LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 05.09.1995

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number] 2704469

[Date of registration] 09.10.1997

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平5-97883

(43) 公開日 平成5年(1993)4月20日

(51) Int.Cl.<sup>5</sup>

C 07 F 9/572

A 61 K 31/675

識別記号

府内整理番号

A 7106-4H

ADN

8314-4C

ADP

8314-4C

F I

技術表示箇所

(21) 出願番号

特願平3-261612

(22) 出願日

平成3年(1991)10月9日

(71) 出願人 000149435

株式会社大塚製薬工場

徳島県鳴門市撫養町立岩字芥原115

(72) 発明者 宮田 一義

徳島県板野郡松茂町満穂字満穂開拓96-1

大塚製薬松茂寮

(72) 発明者 津田 可彦

徳島県鳴門市撫養町小桑島字前浜127

(72) 発明者 堤 一彦

徳島県徳島市上助任町天神428の7

(74) 代理人 弁理士 三枝 英二 (外4名)

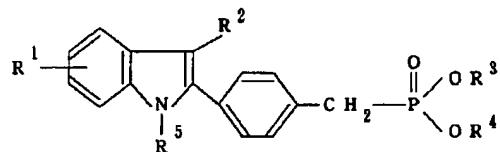
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 インドール誘導体

(57) 【要約】

【構成】 本発明は、一般式

【化1】



[式中、R<sup>1</sup> は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基又ハロゲン原子を、R<sup>2</sup> は水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基又ハロゲン原子で置換されることのあるフェニル基を、R<sup>3</sup> 及びR<sup>4</sup> は同一又は異なる水素原子又は低級アルキル基を、R<sup>5</sup> は水素原子又はフェニル低級アルキル基をそれぞれ示す。] で表わされるインドール誘導体を提供するものである。

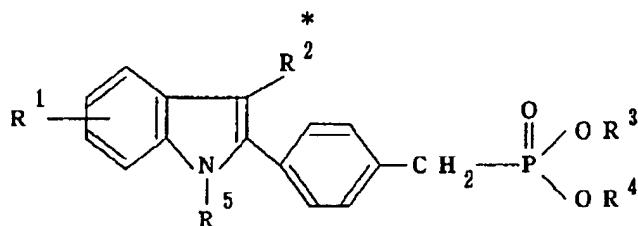
【効果】 本発明誘導体は、高脂質血症治療剤や糖尿病治療剤等の医薬品として有用である。

1

2

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】一般式



[式中、R<sup>1</sup> は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基又ハロゲン原子を、R<sup>2</sup> は水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基又はハロゲン原子で置換されることのあるフェニル基を、R<sup>3</sup> 及びR<sup>4</sup> は同一又は異なって水素原子又は低級アルキル基を、R<sup>5</sup> は水素原子又はフェニル低級アルキル基をそれぞれ示す。] で表わされるインドール誘導体。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】本発明は新規なインドール誘導体に関する。

## \* 【化1】

## ※【0002】

10 【従来の技術】本発明のインドール誘導体は文献未載の新規化合物である。

## 【0003】

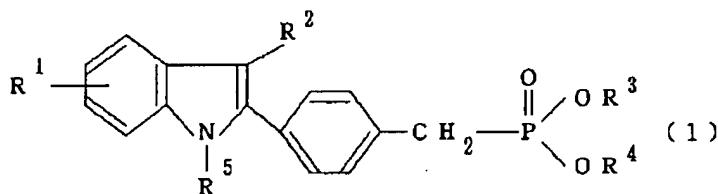
【発明が解決しようとする課題】本発明は後記するよう医薬品として有用な化合物の提供を目的とする。

## 【0004】

【課題を解決するための手段】本発明によれば下記一般式(1)で表わされるインドール誘導体が提供される。

## 【0005】

## 【化2】



【0006】 [式中、R<sup>1</sup> は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基又ハロゲン原子を、R<sup>2</sup> は水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基又はハロゲン原子で置換されることのあるフェニル基を、R<sup>3</sup> 及びR<sup>4</sup> は同一又は異なって水素原子又は低級アルキル基を、R<sup>5</sup> は水素原子又はフェニル低級アルキル基をそれぞれ示す。] 上記一般式(1)の各基としては、具体的にはそれぞれ次の各基を例示できる。

【0007】即ち、低級アルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ベンチル、ヘキシル基等の直鎖又は分枝鎖状低級アルキル基を例示できる。

【0008】低級アルコキシ基としては、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、ベンチルオキシ、ヘキシルオキシ基等を例示できる。

【0009】シクロアルキル基としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル基等を例示できる。

【0010】ハロゲン原子で置換されることのあるフェニル基としては、フェニル基の他に例えば4-フルオロ

フェニル、3-フルオロフェニル、2-フルオロフェニル、2, 4-ジフルオロフェニル、4-クロロフェニル、2, 4-ジクロロフェニル、4-ブロムフェニル、2, 4-ジブロムフェニル、4-ヨードフェニル、2, 4-ジヨードフェニル基等を例示できる。

【0011】フェニル低級アルキル基としては、例えばベンジル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチル、6-フェニルヘキシル基等を例示できる。

【0012】ハロゲン原子には、弗素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が包含される。

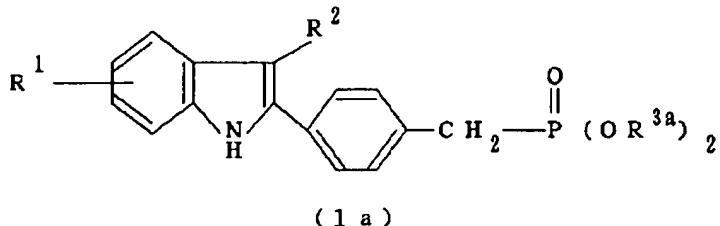
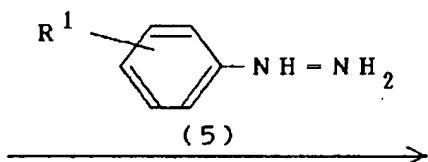
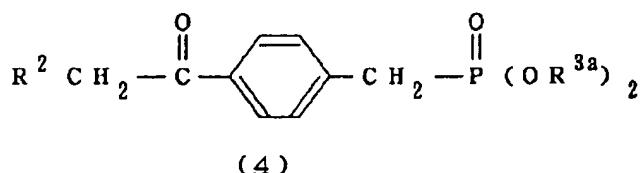
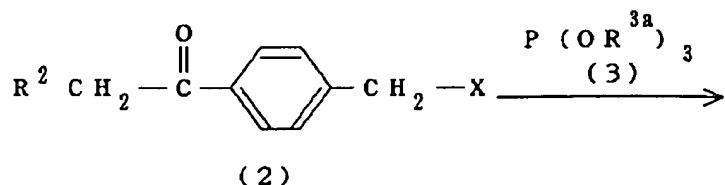
【0013】上記一般式(1)で表わされる本発明のインドール誘導体は、優れた脂質低下作用及び血糖降下作用を有しており、高脂質血症治療剤や糖尿病治療剤等の医薬品として有用である。

【0014】本発明のインドール誘導体は、各種の方法により製造できる。その具体例を下記反応工程式に示す。

## 【0015】

## 【化3】

<sup>3</sup>  
[反応工程式-1]



【0016】 [式中  $\text{R}^1$  及び  $\text{R}^2$  は前記に同じ。  $\text{R}^{3a}$  は低級アルキル基を、  $\text{X}$  はハロゲン原子を示す。] 上記反応工程式-1に示すベンジルハライド誘導体(2)とトリアルキルホスファイト(3)との反応は、例えば低級アルコール類、芳香族ないし脂肪族炭化水素類、ジメチルホルムアミド(DMF)等の不活性溶媒中でも行われるが、通常無溶媒で行うのが好ましい。化合物(3)の使用量は、化合物(2)に対して等モル~5倍モル量とするのがよい。反応温度は130~180°Cが好まし

く、化合物(2)の種類により異なるが、通常0.5~3時間程度で反応は終了する。

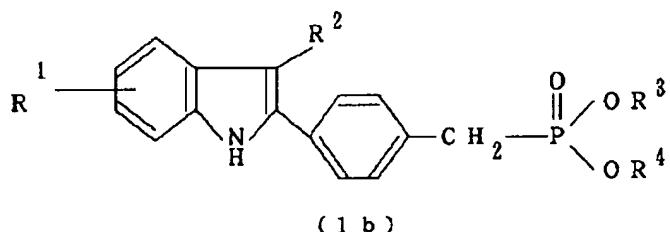
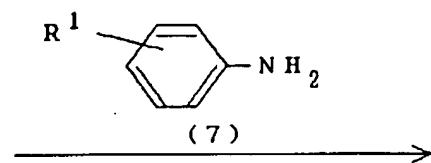
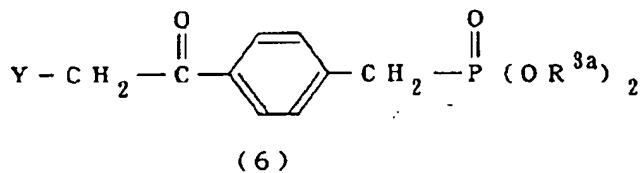
【0017】 次に、得られた化合物(4)とフェニルヒドラジン誘導体(5)を、酢酸、プロピオン酸等の不活性溶媒中で加熱処理することにより、化合物(1)を得ることができる。この反応は、80°C~溶媒の沸点の温度条件下、約0.5~5時間を要して行われる。

【0018】

【化4】

5  
【反応工程式-2】

6



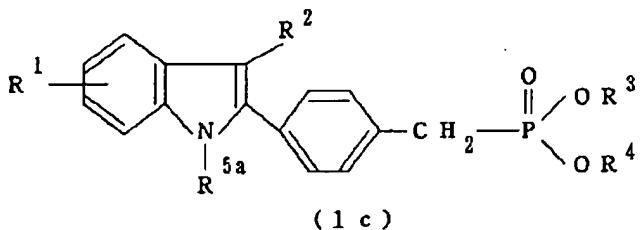
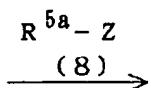
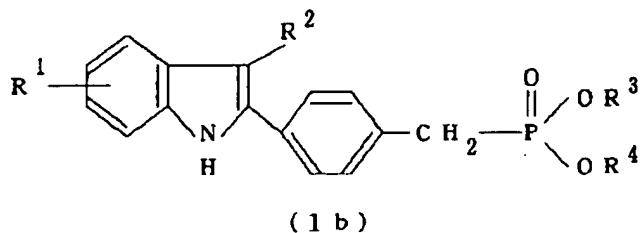
【0019】 [式中 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>3a</sup>及びR<sup>4</sup>は前記に同じ。Yはハロゲン原子を示す。] 上記反応工程式-2に示す化合物(6)とアニリン誘導体(7)との反応は、N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジエチルアニリン、ビリジン等の不活性溶媒中、室温～還流温度の条件下、約0.5～5時間をして行われる。アニリ

ン誘導体(3)の使用量は、化合物(2)に対して1～10倍モル量とするのがよく、かくして目的化合物(1b)を得ることができる。

【0020】

【化5】

7  
[反応行程式-3]



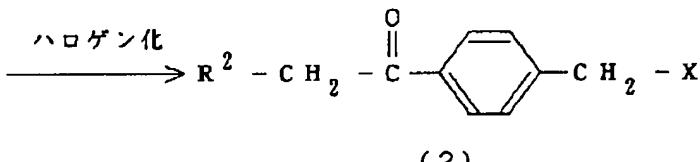
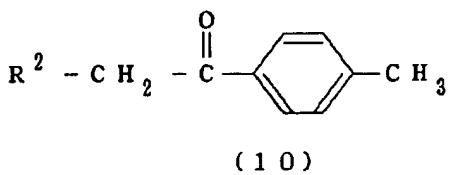
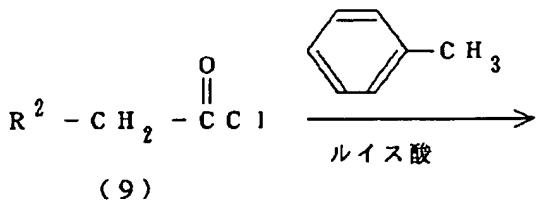
【0021】 [式中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は前記に同じ。R<sup>5a</sup>はフェニル低級アルキル基を、Zはハロゲン原子を示す。] 上記反応工程式-3に示すように、化合物(1b)はこれに化合物(8)を反応させることにより化合物(1c)に変換することができる。該反応は、テトラヒドロフラン(THF)、ジエチルエーテル、ジオキサン等の不活性溶媒中、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の塩基の存在下に実施される。化合物(8)の使用量は、化合物(1b)に対して等モル～少過剰 30 【化6】

量、また上記塩基の使用量は、化合物(1b)に対して1～5倍モル量とするのがよく、反応は0℃～室温で約1～10時間を要して行われる。

【0022】 尚、上記反応工程式-1において原料としては用いる化合物(2)は、公知化合物及び新規化合物の両者を包含し、之等は例えば下記反応工程式-4に示す法により製造することができる。

【0023】

9  
【反応行程式-4】



【0024】〔式中  $\text{R}^2$  及び X は前記に同じ。〕上記反応行程式-4 に示すように、化合物 (9) をトルエンとフリーデルクラフツ反応させた後、得られる化合物 (10) をハロゲン化することにより、化合物 (2) を収得できる。該フリーデルクラフツ反応は、ルイス酸の存在下、不活性溶媒中、0℃～室温の温度条件下に 1～10 時間程度を要して行われる。ルイス酸としては例えば、無水塩化アルミニウム、無水臭化アルミニウム、無水塩化鉄 (III)、四塩化チタン、四塩化スズ、塩化亜鉛、三弗化ホウ素ジエチルエーテル錯体、無水三塩化ホウ素等が挙げられる。不活性溶媒としては、ジクロロメタン、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、ニトロベンゼン、二硫化炭素等を使用できる。該反応においては、ルイス酸として無水ハロゲン化アルミニウムを使用するのが好ましく、該ハロゲン化アルミニウムは化合物 (9) に対して 1.5～3.0 倍

モル量程度用いるのがよい。また、上記化合物 (10) のハロゲン化反応は、例えばベンゼン、四塩化炭素等の不活性溶媒中、過酸化ベンゾイル、アゾビスイソブチロニトリル (AIBN)、tert-ブチルハイドロパーオキシド等の触媒の存在下、N-ブロムコハク酸イミド、N-クロロコハク酸イミド、臭素等のハロゲン化剤を用いて実施できる。之等ハロゲン化剤の使用量は、化合物 (10) に対して通常等モル量～1.1 倍モル量程度とされ、反応は一般に約 50℃～溶媒の沸点の加熱条件下、約 5～20 時間程度を要して行われる。

【0025】また、上記反応工程式-2において原料として用いる化合物 (6) は、例えば下記反応工程式-5 に示す方法により製造することができる。

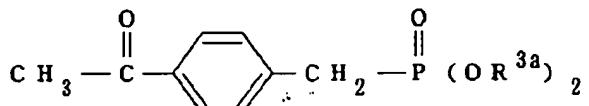
【0026】

【化7】

11

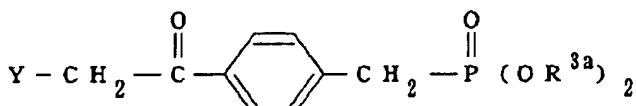
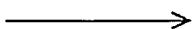
## 【反応工程式-5】

12



(4 a)

ハロゲン化



(6)

【0027】 [式中、R<sup>3a</sup>及びYは前記に同じ。] 反応工程式-1における化合物(4)のうち、R<sup>2</sup>が水素原子である化合物(4 a)をハロゲン化することにより、化合物(6)を得ることができる。ここでハロゲン化剤としては従来公知の各種のものを広く使用でき、これには具体的には臭素、塩素、塩化スルフリル、塩化銅(I I)、臭化銅(I I)、N-クロロ琥珀酸イミド、N-ブロモ琥珀酸イミド、ジオキサンジプロミド、テトラブチルアンモニウムトリプロミド、フェニルトリメチルアンモニウムトリプロミド、ビリジニウムヒドロプロミドペルプロミド、ビリドンヒドロトリプロミド等が含まれる。之等のうちでは、テトラブチルアンモニウムトリプロミド、フェニルトリメチルアンモニウムトリプロミド等が有利に用いられる。之等のハロゲン化剤の使用量は、化合物(4 a)に対して等モル量～少過剰量の範囲から選ばれるのが好ましい。反応溶媒としては、用いるハロゲン化剤の種類により異なるが、通常、水、メタノール、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジエチルエーテル、THF、酢酸等を用いるのがよい。反応は、冷却下、室温下及び加熱下のいずれでも進行するが、通常0℃～室温の温度条件を採用するのがよく、一般に0.5～20時間程度で終了する。

【0028】 上記それぞれの工程における目的化合物は、通常の分離手段により容易に単離精製できる。かかる手段としては例えば、吸着クロマトグラフィー、プレパラティブ薄層クロマトグラフィー、再結晶、溶媒抽出等を例示できる。

【0029】

【実施例】以下、本発明を更に詳しく説明するため、本発明化合物の製造例を実施例として挙げる。

## 【0030】

【実施例1】 2-(4-ジエトキシホスホリルメチルフェニル)-3-フェニルインドールの製造  
4-ブロモメチルデオキシベンゾイン 28.9 g (0.1モル)を亜リン酸トリエチル 43 m l (0.25モル)に懸濁させ、160℃で1時間加熱攪拌した。過剰の亜リン酸トリエチルを減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-酢酸エチル=1:1で溶出) に付し、4-ジエトキシホスホリルメチルデオキシベンゾインを得た。ベンゼン-n-ヘキサンより再結晶して、無色結晶 14.8 gを得た。mp 91-93℃。

【0031】 次に、塩酸フェニルヒドラジン 1.5 g の酢酸 (30 m l) 懸濁液を緩やかに還流させ、そこに上記で得られた化合物 3.5 g の酢酸 (20 m l) 溶液をゆっくりと滴下し、続いて2時間加熱還流した。反応終了後、放冷し、反応混合液を水中に注ぎ込み、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して得られる残渣をジクロロメタン-n-ヘキサンで再結晶して、目的化合物の無色結晶 2.2 gを得た。mp 169-171℃

得られた化合物の構造及び融点を表1に記載する。

## 【0032】

【実施例2～7】 実施例1と同様にして、表1に示す各化合物を製造した。得られた化合物の構造及び融点を表1に併記する。

## 【0033】

【実施例8】 3-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(4-ジエトキシホスホリルメチルフェニル)インドールの製造

無水塩化アルミニウム9.8 g (7.3ミリモル) をトルエン100m lに懸濁させ、これに氷冷攪拌下、2,4-ジクロロフェニルアセチルクロリド10.9 g (4.9ミリモル) をゆっくり滴下し、氷冷下で1時間攪拌した後、室温で24時間攪拌した。反応混合物を冰水150m l中にゆっくりと注ぎ込み、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥して減圧濃縮し、残渣をジエチルエーテル-n-ヘキサンより再結晶して、2',4'-ジクロロ-4-メチルデオキシベンゾインの無色結晶12.9 gを得た。次に、得られた結晶の5.6 g (2.0ミリモル) を、N-ブロムコハク酸イミド3.9 g (2.2ミリモル) 及び過酸化ベンゾイル50mgと共に、ベンゼン50m l中に懸濁させ、12時間加熱還流した。反応混合物中に水150m lを加

えてクロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮して、4-ブロモメチル-2',4'-ジクロロデオキシベンゾインの粗結晶6.5 gを得た。

【0034】上記で得られた粗結晶を用いて、実施例1と同様にして目的化合物を得た。このものの構造及び融点を表1に併記する。

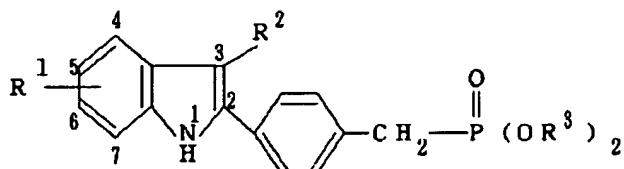
【0035】

【実施例9】実施例8と同様にして、表1に示す化合物を製造した。得られた化合物の構造及び物性を表1に併記する。

【0036】

【表1】

表1



実施例	R¹	R²	R³	融点(℃)
1	H		C₂H₅	169-171
2	H	H	C₂H₅	205-206
3	5-Cl		C₂H₅	159.5-161.5
4	5-CH₃		C₂H₅	167-169
5	8-CH₃		C₂H₅	175-176
6	H	C₂H₅	C₂H₅	162-164.5
7	5-CH₃	C₂H₅	C₂H₅	159-160.5
8	H		C₂H₅	192-194
9	H		C₂H₅	156-158

## 【0037】

【実施例10】2-(4-エトキシホスホリルメチルフェニル)-5-メトキシインドールの製造  
4'-メチルアセトフェノン7.4g、N-ブロムコハク酸イミド9.7.9g及び過酸化ベンゾイル0.05gをベンゼン400mlに加えて15時間加熱還流した。反応混合液に水を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去して、粗製の4'-ブロムメチルアセトフェノンを得た。次に、これを亜リン酸トリエチル200mlと共に、160°Cで1時間加熱攪拌した。反応終了後、過剰の亜リン

40 酸トリエチルを減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：酢酸エチル=1:1）で精製して、油状の4'-ジエトキシホスホリルメチルアセトフェノン9.7gを得た。

【0038】得られた4'-ジエトキシホスホリルメチルアセトフェノン2.4gをジクロロメタン100mlとメタノール40mlの混合溶媒に溶解させ、これに室温攪拌下にフェニルトリメチルアンモニウムトリプロミド33.3gを加えた。室温で20時間攪拌後、反応混合物中に水250mlを加え、クロロホルムで抽出した。芒硝上で乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲ

ルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-酢酸エチル=1:2で溶出)に付して、油状の2-プロモ-4'-ジエトキシホスホリルメチルアセトフェノン24.6gを得た。

【0039】次に、p-アニシン4.1gをN,N-ジメチルアニリン6mlを溶かして加熱還流し、そこに上記で得られた2-プロモ-4'-ジエトキシホスホリルメチルアセトフェノン3.5gを滴下して、1時間加熱還流した。放冷後、希塩酸を加えて酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水洗し、無水硫酸\*10【表2】

\*マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去して、目的化合物0.2gを得た。

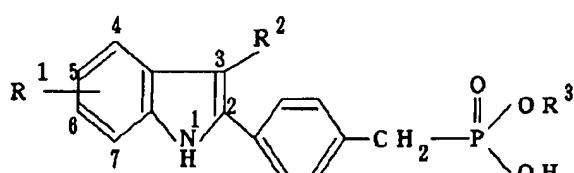
【0040】得られた化合物及び<sup>1</sup>H-NMRスペクトルを表2に記載する。

#### 【0041】

【実施例11及び12】実施例10と同様にして、表2に示す各化合物を製造した。得られた化合物の構造及び<sup>1</sup>H-NMRスペクトルを表2に併記する。

#### 【0042】

表2



実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	<sup>1</sup> H-NMR ( $\delta$ : ppm)
10	5-OCH <sub>3</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	1.28(t, J=7.1Hz, 3H)、3.17(d, J=21.8Hz, 2H)、3.87(s, 3H)、4.0~4.1(m, 2H)、6.80(dd, J=2.5Hz, 8.7Hz, 1H)、7.08(d, J=2.5Hz, 1H)、7.3~7.4(m, 3H)、7.50(s, 1H)、7.70(d, J=7.9Hz, 2H) [DMSO-d <sub>6</sub> ]
11	6-OCH <sub>3</sub>	H	H	3.00(d, J=20.5Hz, 2H)、3.78(s, 3H)、6.66(d, J=7.9Hz, 1H)、6.88(s, 1H)、7.2~7.3(m, 3H)、7.39(d, J=8.2Hz, 1H)、7.71(d, J=7.6Hz, 2H) [DMSO-d <sub>6</sub> ]
12	6-CH <sub>3</sub>	H	H	2.89(s, 3H)、3.00(d, J=21.4Hz, 2H)、6.78(s, 1H)、6.82(d, J=8.2Hz, 1H)、7.18(s, 1H)、7.31(dd, J=7.9Hz, 2.5Hz, 2H)、7.39(d, J=8.2Hz, 1H)、7.75(d, J=7.9Hz, 2H) [DMSO-d <sub>6</sub> ]

#### 【0043】

【実施例13】1-ベンジル-2-(4-ジエトキシホスホリルメチルフェニル)-3-フェニルインドールの製造

水素化ナトリウム214mgのTHF(20ml)懸濁中に、実施例1で得られた化合物3.7gのTHF(30ml)溶液を0℃で滴下し、0℃で1時間攪拌した。そこに、臭化ベンジル735mgを0gで滴下した後、室温で2時間攪拌した。反応混合液中に希塩酸をゆっくり加えて酸性とし、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、

溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ(クロロホルム:酢酸エチル=1:1)で精製して、目的化合物500mgを得た。

#### 【0044】

<sup>1</sup>H-NMR ( $\delta$ : ppm) [CDCl<sub>3</sub>]  
1.20(t, J=7.1Hz, 6H)、3.14(d, J=21.8Hz, 2H)、3.8~4.1(m, 4H)、5.29(s, 2H)、6.99(d, J=2.0Hz, 7.9Hz, 2H)、7.1~7.4(m, 15H)、7.7~7.9(m, 1H)

フロントページの続き

(72)発明者 井上 泰秀  
徳島県鳴門市大津町矢倉字参の越35市営C  
-15

(72)発明者 奈波 智恵子  
徳島県鳴門市撫養町南浜字蛭子前東4の4